

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/003169

International filing date: 24 March 2005 (24.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE

Number: 10 2004 015 406.6

Filing date: 26 March 2004 (26.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 23 June 2005 (23.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

10. 06. 2005

PCT/EP2005/003169

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 10 2004 015 406.6
Anmeldetag: 26. März 2004
Anmelder/Inhaber: INO Therapeutics GmbH, Brunn am Gebirge/AT
Bezeichnung: Verfahren und Vorrichtung zur Administration von Xenon an Patienten
IPC: A 61 M 16/12

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 02. Juni 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Stremme".

Stremme

Zusammenfassung

Verfahren und Vorrichtung zur Administration von Xenon an Patienten

Es werden eine Vorrichtung sowie ein Verfahren zur Administration von Xenon und/oder eines Xenon-haltigen Mediums, insbesondere eines Xenon-haltigen

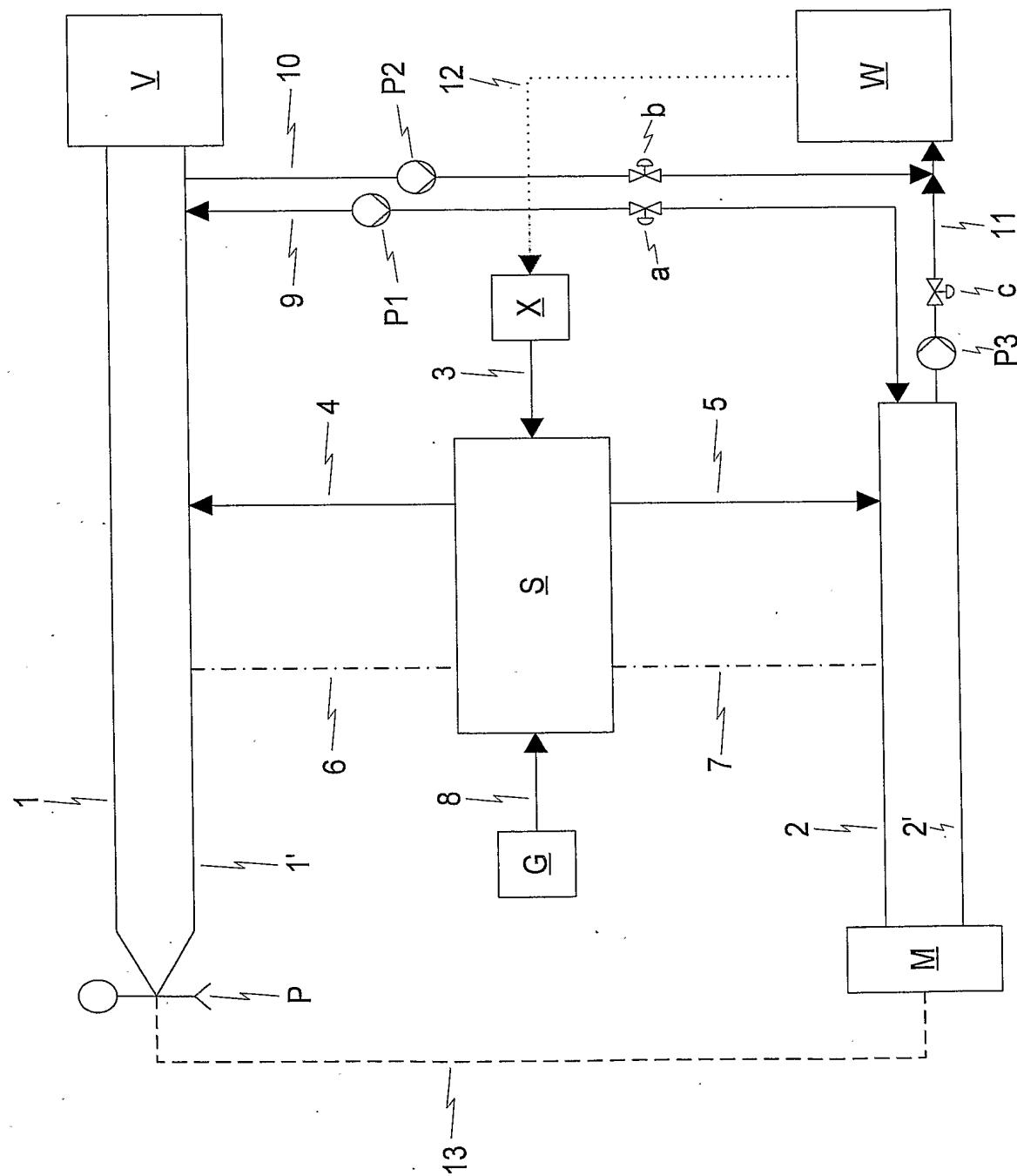
5 Gasgemisches, an einen Patienten, wobei der Patient an einen Inhalationskreislauf und einen Cardio-Pulmonary-Bypass-Kreislauf (CPB-Kreislauf) angeschlossen ist, beschrieben.

Erfnungsgemäß umfasst die Vorrichtung

- a) wenigstens eine Quelle (X) für Xenon und/oder für ein Xenon-haltiges Medium,
- b) wenigstens eine Zuführeinheit für Xenon und/oder für ein Xenon-haltiges Medium in den Inhalationskreislauf (V, 1, 1') und in den CPB-Kreislauf (M, 2, 2'),
- c) wenigstens eine Dosiereinheit (S) zur Administration von Xenon und/oder eines Xenon-haltigen Mediums in den Inhalationskreislauf (V, 1, 1') und in den CPB-Kreislauf, und
- d) wenigstens eine Analyseeinheit (S) zur Bestimmung des Xenon-Gehaltes in dem Inhalationskreislauf (V, 1, 1') und/oder dem CPB-Kreislauf (M, 2, 2').

20

25 (Hierzu gehört die Figur.)



Beschreibung

Verfahren und Vorrichtung zur Administration von Xenon an Patienten

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung sowie ein Verfahren zur Administration von Xenon und/oder eines Xenon-haltigen Mediums, insbesondere eines Xenon-haltigen

5 Gasgemisches, an einen Patienten, wobei der Patient an einen Inhalationskreislauf und einen Cardio-Pulmonary-Bypass-Kreislauf (CPB-Kreislauf) angeschlossen ist.

Unter dem Begriff "Administration" sei nachfolgend die wie auch immer geartete Applikation, Verabreichung, Zuführung, etc. von Xenon bzw. eines Xenon-haltigen 10 Mediums an (einen) Patienten zu verstehen.

Xenon ist ein seltenes Edelgas, das in der Erdatmosphäre vorkommt. Seine

Gewinnung – mittels kryogener Luftzerlegung – ist vergleichsweise aufwendig und

teuer. Xenon besitzt sowohl eine nachgewiesene anästhetische Wirkung als auch eine

15 Schutzwirkung vor neurotoxischen Ereignissen. Beispielsweise besteht bei einer Operation am offenen Herzen eine vergleichsweise große Gefahr, dass es zu einem neurotoxischen Ereignis kommt. Bei derartigen Operationen wird der Herz-Lunge-(Blut)Kreislauf im Körper überbrückt und der Patient über eine externe Membran, einem so genannten Oxygenator, mit Sauerstoff versorgt. Diese Anwendung wird auch 20 als Cardio-Pulmonary-Bypass (CPB) bezeichnet.

Im Regelfall verläuft eine Operation am offenen Herzen wie nachfolgend beschrieben ab. Zunächst wird der Patient über einen Ventilator und eine Anästhesiemaschine beatmet. In dieser Phase kann das Gewebe des Patienten bereits mit Xenon geflutet

25 werden. Sodann wird der Herz-Lunge-Kreislauf überbrückt und der Oxygenator angeschlossen. In dieser Phase kann Xenon über den vorgenannten Oxygenator in das Gewebe des Patienten gelangen. Im Regelfall wird bzw. kann der Ventilator während des Betriebes des CPB-Kreislaufes abgeschaltet werden. Nach erfolgter Operation wird von dem CPB-Kreislauf wieder auf den Ventilator bzw. den 30 Inhalationskreislauf umgeschaltet. Auch in dieser Phase kann der Patient vorzugsweise mit Xenon – über den Inhalationskreislauf – versorgt werden.

Da aber, wie bereits erwähnt, Xenon sehr teuer ist, ist man bestrebt, das vorbeschriebene Prozedere in einer Art und Weise zu realisieren, die es ermöglichen, den Verbrauch an Xenon so gering als möglich zu halten.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine gattungsgemäße Vorrichtung sowie ein gattungsgemäßes Verfahrens zur Administration von Xenon und/oder eines Xenon-haltigen Mediums, insbesondere eines Xenon-haltigen Gasgemisches, an einem Patienten anzugeben, mittels der bzw. mittels dem eine kontrollierte Zugabe von Xenon bzw. eines Xenon-haltigen Mediums in den Inhalations- und/oder CPB-Kreislauf

10 realisiert werden kann.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird eine gattungsgemäße Vorrichtung vorgeschlagen, die

a) wenigstens eine Quelle für Xenon und/oder für ein Xenon-haltiges Medium,

b) wenigstens eine Zuführeinheit für Xenon und/oder für ein Xenon-haltiges

15 Medium in den Inhalationskreislauf und in den CPB-Kreislauf,

c) wenigstens eine Dosiereinheit zur Administration von Xenon und/oder eines Xenon-haltigen Mediums in den Inhalationskreislauf und in den CPB-Kreislauf, und

d) wenigstens eine Analyseeinheit zur Bestimmung des Xenon-Gehaltes in dem

20 Inhalationskreislauf und/oder dem CPB-Kreislauf

umfasst.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass

a) der Xenon-Gehalt in dem Inhalationskreislauf und/oder dem CPB-

Kreislauf direkt oder indirekt bestimmt und

b) zumindest zeitweilig Xenon und/oder ein Xenon-haltiges Medium aus einer

Quelle für Xenon und/oder für ein Xenon-haltiges Medium in den

Inhalationskreislauf und/oder in den CPB-Kreislauf administriert wird.

30 Die Administration von Xenon und/oder eines Xenon-haltigen Mediums kann über einen Regelalgorithmus erfolgen, indem die gemessene Xenon-Konzentration mit der eingestellten Xenon-Konzentration verglichen wird und in Abhängigkeit von der Differenz der beiden Konzentrationswerte die Dosierung des Xenon und/oder eines Xenon-haltigen Mediums erfolgt.

Zusätzlich zu diesem Regelalgorithmus wird vorzugsweise ein Sicherheitsmechanismus bzw. -programm vorgesehen, der bzw. das verhindert, dass Xenon in einer unerwünschten bzw. schädlichen Überdosis in den Inhalationskreislauf und/oder CPB-Kreislauf administriert bzw. eine gewünschte oder erforderliche O₂-

5 Konzentration unterschritten wird. So kann bspw. die O₂-Minimalkonzentration auf 20% gesetzt werden, wodurch eine O₂-Unterversorgung (Hypoxia) verhindert werden kann.

Alternativ dazu kann jedoch auch eine manuelle Administration von Xenon und/oder eines Xenon-haltigen Mediums realisiert werden; dabei werden konstante Xenon- und

10 O₂-Durchflüsse eingestellt. In diesem Fall dient die Messung der Xenon-Konzentration nur zur Überwachung.

Grundsätzlich kann die Xenon-Konzentration in der Inhalationsleitung bzw. vor dem Oxygenator und/oder in der Exspirationsleitung bzw. nach dem Oxygenator bestimmt

15 werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung, das erfindungsgemäße Verfahren sowie weitere Ausgestaltung der- bzw. desselben, die Gegenstände der abhängigen

20 Patentansprüche darstellen, seien im Folgenden anhand des in der Figur dargestellten Schemas, das eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigt, näher erläutert.

Nachfolgend bedeuten:

25	P	Patient
	V	Ventilator / Anästhesiegerät
	S	Steuer-, Dosier- und Zuführeinheit
	X	Quelle für Xenon und/oder für ein Xenon-haltiges Medium
	G	Quelle für ein- oder mehrkomponentiges Gas bzw. Gasgemisch
30	M	Membran des CPB-Kreislaufes
	W	Xenon-Wiederaufbereitungs- bzw. -Rückgewinnungseinheit
	a, b und c	Regelventile
	P1 - P3	Pumpen
	1 - 5 / 8 - 12	Gas- bzw. Mediumleitungen
35	6 und 7	Messleitungen

13 Schlauchsystem

Wie in der **Figur** dargestellt, wird ein Patient P mittels eines Anästhesiegerätes V über eine Leitung 1 beatmet. Der vom Patienten P ausgeatmete Atemgasstrom wird über

5 die Leitung 1' wieder dem Anästhesiegerät V zugeführt. Ferner ist der Patient P über eine Membran M – dargestellt durch die gestrichelt gezeichnete Leitung 13, die ein Schlauchsystem, über das das Blut des Patienten durch den Oxygenator gepumpt wird, symbolisiert – mit einem CPB-Kreislauf – dargestellt durch die Leitungen 2 und 2' – verbunden.

10

Der CPB-Kreislauf besteht bspw. aus einer Pumpe, die das bereits durch den Oxygenator geleitete Gas nochmals dem Oxygenator zuführt, wodurch ein geschlossenes System entsteht. Da das den Oxygenator verlassende Gas(gemisch) meist mit CO₂ angereichert ist, wird das Gas(gemisch), bevor es wieder dem

15 Oxygenator zugeführt wird, vorzugsweise durch einen, in der Figur nicht dargestellten CO₂-Absorber und/oder Adsorber geführt und dadurch die CO₂-Konzentration verringert.

Über eine zentrale Steuereinheit S, in der die erforderlichen Analyse- und

20 Dosierfunktionen implementiert sind, werden über die Messleitungen 6 und 7 die Xenon-Gehalte in dem Inhalationskreislauf 1 und 1' sowie dem CPB-Kreislauf 2 und 2' ermittelt. Um den Xenon-Verbrauch niedrig zu halten, wird bzw. werden die Analysegasströme wieder in den Inhalationskreislauf bzw. den CPB-Kreislauf zurückgeführt.

25

Mittels der Messleitungen 6 und 7 können darüber hinaus in vorteilhafter Weise weitere Parameter des Inhalations- und/oder CPB-Kreislaufes, die mittels entsprechender Messgeräte erfasst werden, an die Steuereinheit S übermittelt werden. Derartige Parameter sind beispielsweise die Konzentrationen weiterer Gas(gemisch)e, Durchflüsse, Drücke, Temperaturen, etc.

30 Die Steuereinheit S steht über die Leitung 3 mit einer Quelle X für Xenon und/oder ein Xenon-haltiges Medium, insbesondere ein Xenon-haltiges Gasgemisch in Verbindung. Hierbei kann die Quelle X für Xenon und/oder ein Xenon-haltiges Medium geeignete Vorratseinheiten für Xenon und/oder ein Xenon-haltiges Medium in gasförmiger Form,

in flüssiger Form und/oder in Form einer Lösung, bspw. einer Kochsalzlösung, umfassen. Auch kann das Xenon in Form eines Spenders für Xenon vorhanden sein, wobei der Spender ein Gas(gemisch), eine Flüssigkeit, ein Feststoff oder eine Lösung umfasst.

5

Der vorerwähnten Steuereinheit S kann des Weiteren – wie in der Figur dargestellt – über Leitung 8 wenigstens eine weitere Quelle G für ein ein- oder mehrkomponentiges Gas bzw. Gasgemisch zugeordnet sein. Hierbei dient die Quelle G insbesondere der Speicherung und Abgabe von Gasgemischen, wie Luft, Sauerstoff, Kohlendioxid, Stickstoffoxid, Anästhesiegase, volatile Anästhetika, etc. Für die Ausgestaltungsmöglichkeiten der Quelle G gelten die im Hinblick auf die Quelle X gemachten Ausführungen.

In Abhängigkeit von dem bzw. den ermittelten Xenon-Gehalten in dem Inhalationskreislauf und/oder dem CPB-Kreislauf kann diesem bzw. diesen über die Leitungen 4 und/oder 5 Xenon bzw. ein Xenon-haltiges Medium in der gewünschten Konzentration zudosiert werden. Dieses Zudosieren in den oder die Kreisläufe kann hierbei entweder zeitgleich oder zeitversetzt erfolgen.

Über die die beiden Kreisläufe miteinander verbindende Leitung 9, in der ein Regelventil a und ggf. eine Pumpe P1 angeordnet sind, kann ein Mediumaustausch zwischen dem Inhalationskreislauf und dem CPB-Kreislauf erfolgen. Von dieser Möglichkeit wird insbesondere dann Gebrauch gemacht, wenn das Gas in einer der Kreisläufe nicht mehr verwendet wird. So kann bspw. nach der Beendigung der CPB-Therapie das Gas(gemisch) in den Inhalationskreislauf umgeleitet werden.

25

Des Weiteren können der Inhalations- und der CPB-Kreislauf über die Leitungen 10 bzw. 11, in denen ebenfalls Regelventile b bzw. c und ggf. Pumpen P2 bzw. P3 angeordnet sind, mit einer Rückgewinnungs- bzw. Wiederaufbereitungseinheit W verbunden werden. Diese dient der Rückgewinnung und ggf. Wiederaufbereitung von Xenon aus den Gas- bzw. Fluidgemischen des Inhalations- und/oder CPB-Kreislaufes. Hierbei erfolgt die Xenon- Rückgewinnung mittels geeigneter Maßnahmen, wie beispielsweise Filterung, Absorption, Adsorption, Verdichtung, etc.

Das in der Rückgewinnungs- bzw. Wiederaufbereitungseinheit W gewonnene Xenon wird im Regelfall gesammelt und im Werk wiederaufbereitet. Denkbar wäre – eine entsprechende Ausgestaltung der Wiederaufbereitungseinheit vorausgesetzt – jedoch auch die unmittelbare Zuführung des wiederaufbereiteten Xenons über die punktiert 5 dargestellte Leitung 12 zu der Xenon-Quelle X.

Die Erfindung ermöglicht es, zeitgleich oder zeitversetzt Xenon oder ein Xenon-haltiges Medium dem Inhalationskreislauf und/oder dem CPB-Kreislauf zuzudosieren. Hierbei kann die Zudosierung zu einem oder zu beiden Kreisläufen programmgesteuert 10 erfolgen. Diese Programmsteuerung ermöglicht es, dass die Administration von Xenon oder einem Xenon-haltigen Medium zeitoptimiert erfolgen kann.

So kann bspw. die Administration von Xenon oder einem Xenon-haltigen Medium sowie die ggf. vorzusehende Administration weiterer Gas(gemisch)e ausschließlich vor 15 der CPB-Therapie, ausschließlich während der CPB-Therapie oder ausschließlich nach der CPB-Therapie erfolgen. Des Weiteren sind nahezu beliebige Kombinationen, wie bspw. vor und während der CPB-Therapie, möglich.

Wie bereits erwähnt, wird vorzugsweise ein Sicherheitsmechanismus bzw. -programm 20 vorgesehen, der bzw. das verhindert, dass Xenon in einer unerwünschten bzw. schädlichen Überdosis in den Inhalationskreislauf und/oder CPB-Kreislauf administriert bzw. eine gewünschte oder erforderliche O₂-Konzentration unterschritten wird.

Befindet sich im Inhalationskreislauf beispielsweise Luft – liegt folglich eine Sauerstoff- 25 Konzentration von ca. 21 % vor – und wird dem Inhalationskreislauf Xenon in einer Menge zugefügt, dass sich eine Xenon-Konzentration von 60 % einstellt, so beträgt die Luft-Konzentration damit innerhalb des Inhalationskreislaufes nurmehr 40 %. Dies hätte zur Folge, dass die Sauerstoff-Konzentration auf ca. 8,4 % abgesunken wäre, wodurch es bei dem Patienten zu einer Sauerstoff-Unterversorgung (Hypoxia) käme.

Mittels eines derartigen Sicherheitsprogrammes kann des Weiteren erreicht werden, 30 dass die Administration von Xenon oder eines Xenon-haltigen Mediums erst ab einem voreinstellbaren oder voreingestellten Sauerstoff-Konzentrationswert möglich ist. Wird dieser Sauerstoff-Konzentrationswert bspw. mit 90 % festgestellt und wird dem Kreislauf Xenon in einer Menge zugeführt, dass sich eine Xenon-Konzentration von 35

60 % einstellt, so bestehen die restlichen 40 % im Kreislauf zu 90 % aus Sauerstoff.

Folglich betrüge die Sauerstoff-Konzentration innerhalb des Systems bzw. Kreislaufes unkritische 36 %.

- 5 Mittels des Sicherheitsprogrammes kann zudem sichergestellt werden, dass vor der Administration von Xenon oder eines Xenon-haltigen Mediums eine Spülung mit Sauerstoff erfolgt, wodurch eine ausreichend hohe und damit auch ausreichend sichere Sauerstoff-Konzentration gewährleistet werden kann.
- 10 Von Vorteil ist weiterhin, dass beide Kreisläufe aus einer gemeinsamen Quelle für Xenon bzw. für das Xenon-haltige Medium versorgt werden können. Darüber hinaus kann nicht verbrauchtes Xenon aus beiden Kreisläufen zurückgewonnen und/oder Xenon, das in einem der beiden Kreisläufe nicht (mehr) benötigt wird, dem jeweils anderen Kreislauf zugeführt werden.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Administration von Xenon und/oder eines Xenon-haltigen Mediums, insbesondere eines Xenon-haltigen Gasgemisches, an einen Patienten, wobei der Patient an einen Inhalationskreislauf und einen Cardio-Pulmonary-Bypass-Kreislauf (CPB-Kreislauf) angeschlossen ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Vorrichtung umfasst
 - a) wenigstens eine Quelle (X) für Xenon und/oder für ein Xenon-haltiges Medium,
 - b) wenigstens eine Zuführeinheit für Xenon und/oder für ein Xenon-haltiges Medium in den Inhalationskreislauf (V, 1, 1') und in den CPB-Kreislauf (M, 2, 2'),
 - c) wenigstens eine Dosiereinheit (S) zur Administration von Xenon und/oder eines Xenon-haltigen Mediums in den Inhalationskreislauf (V, 1, 1') und in den CPB-Kreislauf, und
 - d) wenigstens eine Analyseeinheit (S) zur Bestimmung des Xenon-Gehaltes in dem Inhalationskreislauf (V, 1, 1') und/oder dem CPB-Kreislauf (M, 2, 2').

15

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Quelle (X) für Xenon oder für ein Xenon-haltiges Medium eine Quelle ist, die gasförmiges Xenon liefert, wahlweise in einer Mischung mit einem oder mehreren anderen Medien, vorzugsweise Gasen.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Mittel zum Verbinden des Inhalationskreislaufes (V, 1, 1') und des CPB-Kreislaufes (M, 2, 2'), über die ein Medienaustausch (9) zwischen den beiden Kreisläufen erfolgen kann, vorgesehen sind.
4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens eine Wiederaufbereitungseinheit (W), die mit dem Inhalationskreislauf (V, 1, 1') und/oder dem CPB-Kreislauf (M, 2, 2') verbunden oder verbindbar ist und die der Rückgewinnung von Xenon aus dem bzw. den vorgenannten Kreisläufen dient, vorgesehen ist.

20
25
30

5. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich zu der Analyseeinheit (S) zur Bestimmung des Xenon-Gehaltes in dem Inhalationskreislauf (V, 1, 1') und/oder dem CPB-Kreislauf (M, 2, 2') wenigstens eine weitere Analyseeinheit, die der Bestimmung einer Medien-Konzentration und/oder eines weiteren Parameters, wie Durchfluss, Druck, Temperatur, etc. dient, vorgesehen ist.
10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der CPB-Kreislauf (M, 2, 2') als geschlossenes System ausgebildet ist.
15. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der CPB-Kreislauf (M, 2, 2') einen CO₂-Absorber, einen CO₂-Adsorber und/oder eine CO₂-Filtrvorrichtung, vorzugsweise eine permeativ wirkende CO₂-Filtrvorrichtung, aufweist.
20. Verfahren zur Administration von Xenon und/oder eines Xenon-haltigen Mediums, insbesondere eines Xenon-haltigen Gasgemisches, an einen Patienten, wobei der Patient an einen Inhalationskreislauf und einen Cardio-Pulmonary-Bypass-Kreislauf (CPB-Kreislauf) angeschlossen ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass:
 - a) der Xenon-Gehalt in dem Inhalationskreislauf (V, 1; 1') und/oder dem CPB-Kreislauf (M, 2, 2') direkt oder indirekt bestimmt und
 25. b) zumindest zeitweilig Xenon und/oder ein Xenon-haltiges Medium aus einer Quelle (X) für Xenon und/oder für ein Xenon-haltiges Medium in den Inhalationskreislauf (V, 1, 1') und/oder in den CPB-Kreislauf (M, 2, 2') administriert wird.
30. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass dem Inhalationskreislauf (V, 1, 1') und/oder dem CPB-Kreislauf (M, 2, 2') zumindest zeitweilig wenigstens ein weiteres Medium, vorzugsweise ein Gas oder Gasgemisch, zugeführt wird.

10
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass neben dem Xenon-Gehalt(en) weitere Medien-Konzentrationen und/oder Parameter, wie Durchfluss, Druck, Temperatur, etc. des Inhalationskreislaufes ($V, 1, 1'$) und/oder des CPB-Kreislaufes ($M, 2, 2'$) erfasst werden.

5

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das in dem Inhalationskreislauf ($V, 1, 1'$) und/oder dem CPB-Kreislauf ($M, 2, 2'$) enthaltene, nicht verbrauchte Xenon zurückgewonnen wird (W).

10

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Administration von Xenon und/oder einem Xenon-haltigen Medium in den Inhalationskreislauf ($V, 1, 1'$) und/oder den CPB-Kreislauf ($M, 2, 2'$) eine voreingestellte oder voreinstellbare Sauerstoff-Konzentration in dem Inhalationskreislauf ($V, 1, 1'$) und/oder dem CPB-Kreislauf ($M, 2, 2'$) nicht unterschritten wird.

15

